

Nediagnostikovaná kryptokoková meningoencefalitída s rozsiahlymi hypoxicko-ischemickými zmenami mozgu charakteru tretieho stupňa difúzneho axonálneho poškodenia

Daniel Farkaš¹, Anna Kružlíková², Jana Němcová³, Vladimír Hrabovský⁴, Silvia Farkašová Iannaccone⁵, Alžbeta Ginelliová¹, Lucia Fröhlichová⁶, Marián Švajdler³

¹ Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, SLaPA pracovisko, Košice

² Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava

³ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁴ Ústav lekárskej a klinickej mikrobiológie UPJŠ LF, Košice

⁵ Ústav súdneho lekárstva UPJŠ LF, Košice

⁶ Oddelenie patológie, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura, Košice

SÚHRN

Popisujeme prípad 50-ročnej imunokompetentnej ženy, ktorá bola hospitalizovaná s poruchou vedomia. Stav progredoval do bezvedomia s kvadruparézou, pričom ani laboratórne vyšetrenia ani opakované vyšetrenia likvoru z lumbálnej punkcie nezistili pôvodcu klinického stavu. Pacientka zomrela po osemdňovej hospitalizácii. Mikroskopicky a kultivačne bol po pitve ako etiologický agens zistený *Cryptococcus*, ktorý počas života viedol k ťažkej kryptokokovej meningoencefalitíde, ktorá bola príčinou smrti. Histologicky boli v tkanive mozgu prítomné nakopenia kryptokokov, ktoré vo farbení hematoxylinom-eozínom verne napodobovali erytrocyty a rozsiahle krvácania. Multifokálna obliterácia cievneho riečiska mozgu kvasinkami bola sprevádzaná rozvojom hypoxicko-ischemických zmien imitujúcich úrazové difúzne axonálne poškodenie mozgu.

Kľúčové slová: kryptokoková meningoencefalitída – *Cryptococcus* – difúzne axonálne poškodenie – hypoxicko-ischemické poškodenie mozgu

Undiagnosed cryptococcal meningoencephalitis with extensive hypoxic-ischemic brain injury mimicking grade 3 diffuse axonal injury

SUMMARY

In this article, we report the autopsy findings of a 50-year-old immunocompetent woman, who was hospitalized with an altered state of consciousness. Examinations, including cerebrospinal fluid analysis, carried out during hospitalization failed to identify the infectious agent causing progressive loss of consciousness and quadriplegia. The patient died within 8 days of admission to the hospital. Post-mortem microscopic and culture examination revealed *Cryptococcus* species. Death was attributed to cryptococcal meningoencephalitis. Histologic examination revealed accumulation of cryptococcus mimicking erythrocytes and extensive hemorrhage in hematoxylin and eosin-stained sections of the brain. Multifocal obliteration of the vascular bed by yeast was accompanied by hypoxic-ischemic brain injury mimicking traumatic diffuse axonal injury.

Keywords: cryptococcal meningoencephalitis – *Cryptococcus* – diffuse axonal injury – hypoxic-ischemic brain injury

Cesk Patol 2021; 57(3): 167–173

Kryptokokóza je infekčné ochorenie s celosvetovým rozšírením a s širokým spektrom klinických symptómov spôsobených opuzdrenou kvasinkou rodu *Cryptococcus* (1). Vzhľadom k tomu, že ochorenie môže postihovať jeden orgán, ale môže dôjsť aj k jeho diseminácii, sú klinické prejavy ochorenia nešpecifické a závislé od orgánového poškodenia. V kazuistike popisujeme kryptokokovú meningoencefalitídu s letálnym koncom, ktorej diagnostika napriek opakovanému odberu likvoru z lumbálnej punkcie bola negatívna. Masívne postihnutie mozgu prakticky

bez leukocytárnej reakcie bolo sprevádzané hypoxicko-ischemickými zmenami charakteru difúzneho axonálneho poškodenia.

OPIS PRÍPADU

Jednalo sa o 50-ročnú ženu, ktorá bývala a pracovala v bližšie nešpecifikovanom poľnohospodárskom objekte. Do nemocnice bola privezená v neskorých večerných hodinách pre poruchu vedomia s ťažkou anémiou. Na druhý deň v skorých ranných hodinách po prijatí došlo k vzniku bezvedomia pričom pacientka musela byť zaintubovaná. Kultivačným vyšetrením steru hrdla bol zistený *Proteus mirabilis* a alfa-hemolytické streptokoky, kultivácia plesní a kvasiniek bola negatívna, v nose bol zistený *Staphylococcus aureus*, kultivácia plesní a kvasiniek bola negatívna. Kultivačné vyšetrenie likvoru vykonané na tretí a šiesty deň hospitalizácie bolo opakovane negatívne, serologicky bola

✉ Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Daniel Farkaš, PhD.

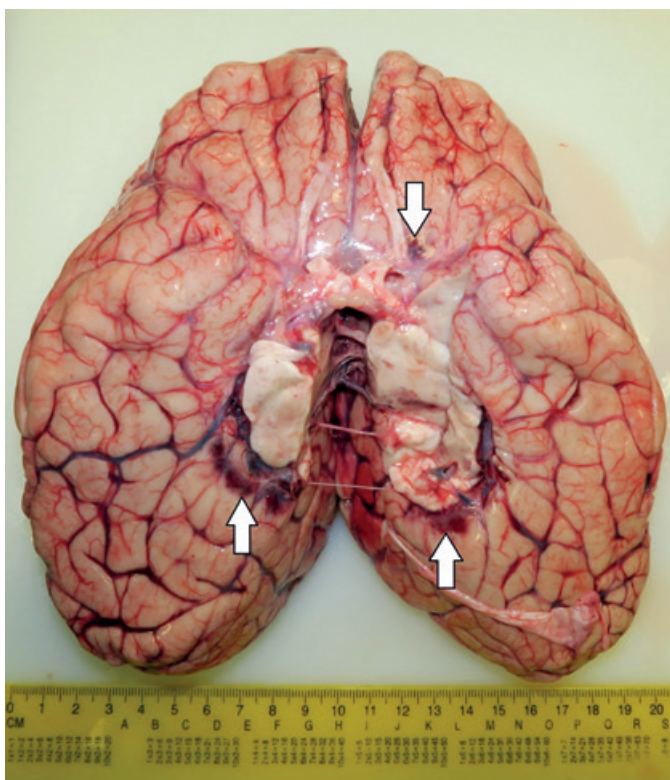
Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou

SLaPA pracovisko Košice

Ipeľská 1, 043 73 Košice

tel.: +421552852665

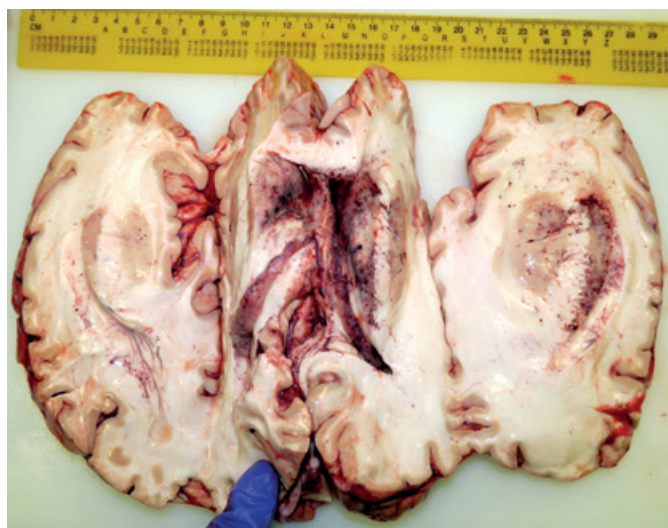
e-mail: farkas.dany@gmail.com



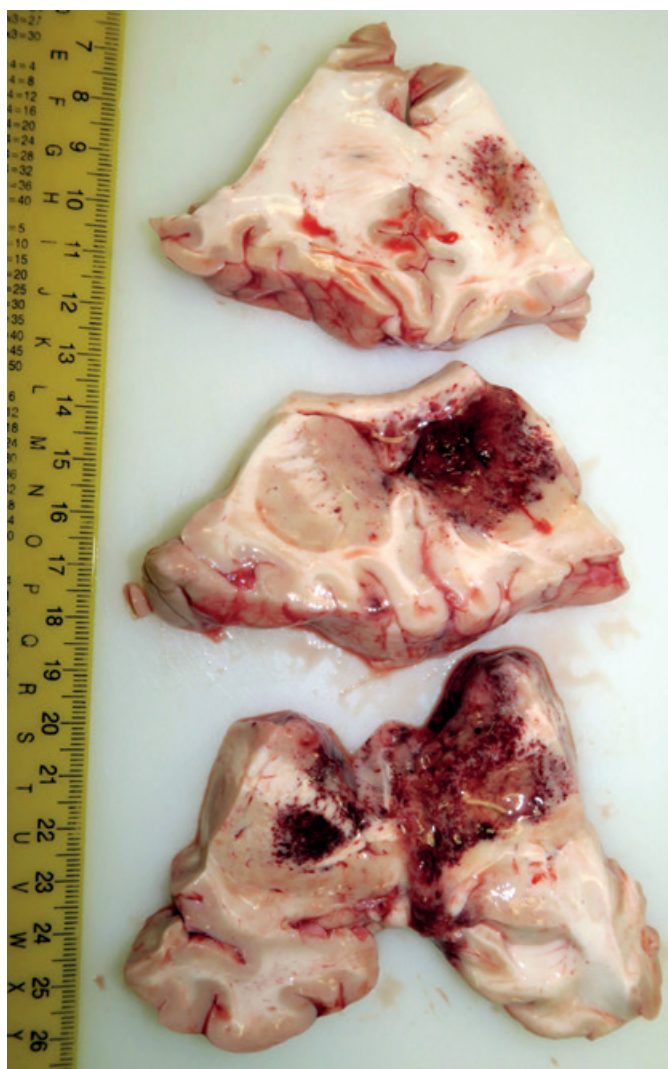
Obr. 1. Dolná plocha mozgu s diskretnými zmenami (šípky).

zistená pozitívita na borélie. Opakovaným vyšetrením magneticou rezonanciou na tretí a šiesty deň hospitalizácie boli v mozgu diagnostikované obojstranne zmeny charakteru hypoxického poškodenia. Toxikologické vyšetrenia na prítomnosť ťažkých kovov boli negatívne. Opakovane bola zistená nulová hodnota tyreostimulujúceho hormónu. Laboratórne neboli zistené také zmeny, ktoré by poukazovali na nejakú zjavnú poruchu imunity, pacientka bola imunokompetentná a zomrela na ôsmy deň hospitalizácie v pretrvávajúcej kóme s kvadrupostihnutím s ľavostrannou akcentáciou za klinických prejavov nešpecifikovanej panencefalitídy.

Pitva bola vykonaná 15 hodín po smrti, pričom neboli zistené žiadne vonkajšie ani vnútorné poranenia. Vzhľadom k tomu, že sa jednalo o prípad neidentifikovanej meningoencefalitídy bol po otvorení lebečnej klenby cez corpus callosum odobratý likvor za účelom mikrobiologického a genetického vyšetrenia v Národnom referenčom centre pre meningokoky. Biologický materiál bol odoslaný v chladenom stave pri teplote 4°C. Najdôležitejším makroskopickým nálezom zisteným počas pitvy boli zmeny na mozgu, ktorý bol výrazne edematóznym s vytvorením cerebelomedulárneho kónusu. Na mäkkých plénach boli na spodnej ploche ľavého frontálneho laloka a obojstranne v oblasti temporálnych lalokov v blízkosti mozgového kmeňa prítomné celkom ojedinelé relatívne ostro od okolia ohraničené červeno sfarbené plôšky zasahujúce aj do samotnej kôry mozgu (obr. 1). Obnažením komorového systému boli v endymé prevažne vpravo zistené mnohopočetné, miestami až splývavé bodkovité červené lézie charakteru čerstvých krvácaní (obr. 2), pričom identické zmeny boli prítomné aj na frontálnych rezoch vedených cez corpus callosum, bielu hmotu hemisfér a bazálne gangliá až po mesencephalon (obr. 3). V tkanive mozgu po fixácii vo formole boli prevažne v subependymálnej oblasti bazálnych ganglií zreteľné štruktúry homogénneho nodulárneho charakteru hnedej farby veľkosti <1 mm (obr. 4). Splývavé poškodenie v oblasti pravých bazálnych ganglií malo po fixácii

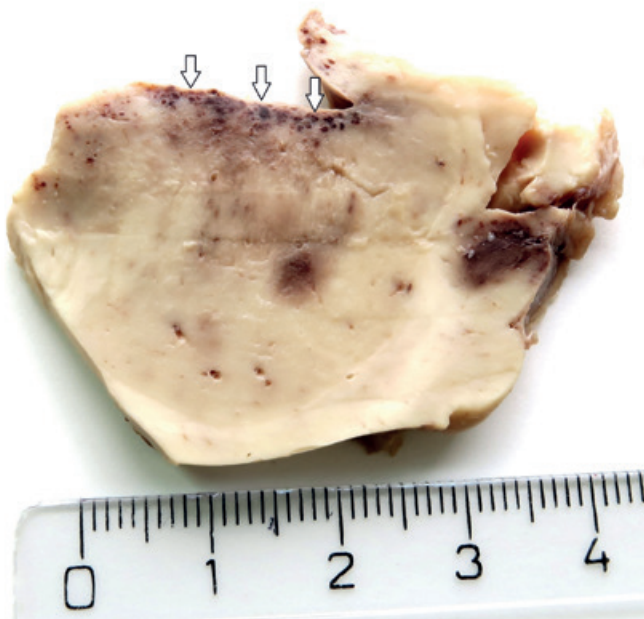


Obr. 2. Komorový systému s mnohopočetnými léziami charakteru čerstvých krvácaní.



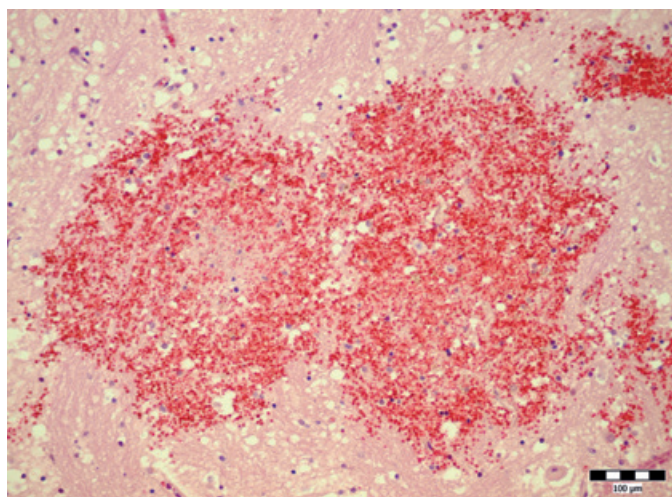
Obr. 3. Frontálne rezy cez oblasť bazálnych ganglií a corpus callosum s masívnym prevažne pravostranným postihnutím.

cii výrazne špongiovitý porézny a drolivý charakter, s matnou svetlohnedou farbou. Most, predĺžená a krčná miecha boli makroskopicky bez zmien.



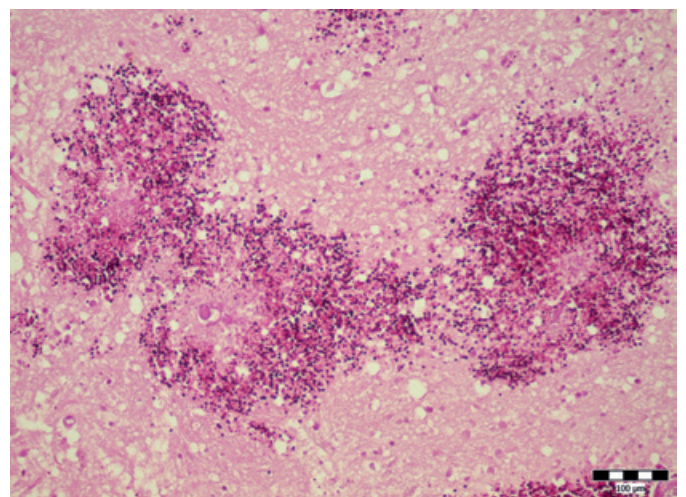
Obr. 4. Nodulárne štruktúry v subependymálnej oblasti bazálnych ganglií (šípky).

Histologickým vyšetrením mozgu boli zistené zmeny charakteru čerstvých intraparenchymatóznych a perivaskulárnych krvácaní (obr. 5) sprevádzaných edematóznymi a hypoxickými zmenami. Celkovo bol mikroskopický obraz vo farbení hematoxylínom-eozínom (HE) pomerne nenápadný. Rozsah makroskopicky videných zmien pri porovnaní s mikroskopickým obrazom však vôbec nekorešpondoval „očakávanému“ rozsahu „krvácaní“. Kvôli tomu boli vykonané ďalšie špeciálne farbenia, z ktorých boli pozitívne farbenia podľa Grama (obr. 6) a Grocotta (obr. 7), so slabou pozitivitou pri farbení PAS a PAS s diastázou, ktoré boli najvýraznejšie v miestach makroskopických „krvácaní“. Farbením podľa Grama a Grocotta bola zistená prítomnosť guľatých a výrazne opuzdrených štruktúr charakteru kvasiniek veľkosti do 6-7 μm typu kryptokokov. Prítomnosť veľkého množstva kvasiniek vysvetlila rozdiel medzi makroskopickým a mikroskopickým HE obrazom, v ktorom nebolo prítomné „len očakávané“ difúzne krvácanie. Makroskopicky videné rozsiahle



Obr. 5. Zmeny charakteru čerstvých intraparenchymatóznych a perivaskulárnych krvácaní (hematoxylín-eozín, zväčšenie 200x).

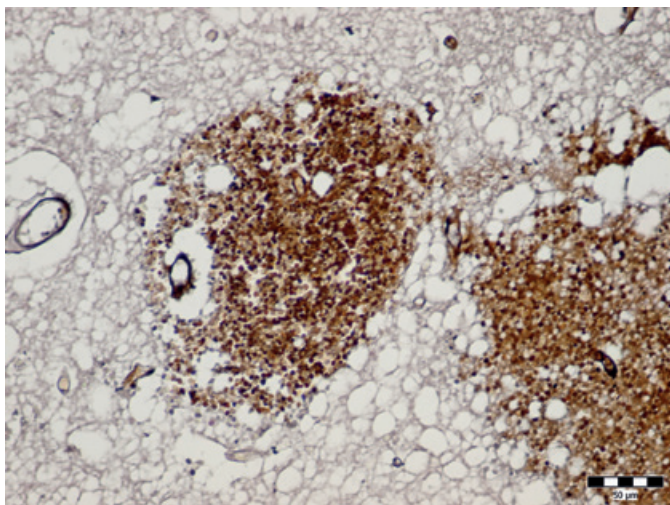
hnedé ložiská mikroskopicky zodpovedali nielen erytrocytom ale prevažne masívne nakopeným kryptokokom. Cievky pri 400x zväčšení obsahovali štruktúry konzistentné s „normálnymi“ erytrocytmi, avšak pri 1000x násobnom zväčšení s preostrovaním a použitím kondenzora bolo vo väčšine štruktúr „erytrocytov“ prítomné zjavné prejasnenie periférie (obr. 8). Kryptokoky boli nielen v extravaskulárnych priestoroch, ale multifokálne vyplňali priesvity ciev a vytvárali až kryptokokové emboly (obr. 9, obr. 10). Nakoľko niektoré prevažne tangenciálne zachytené štruktúry pripomínali tak kapiláry ako aj hýfy vykonali sme aj farbenie pomocou laminínu a CD34. Týmto farbeniami boli v suspektných oblastiach zistené len steny kapilár. Vyjmúc vyššie uvedené zmeny boli v bazálnych gangliách ako aj v oblasti ponosu fokálne prítomné čerstvé hypoxické zmeny neurónov („red neurons“) a ložiskovo výrazné zhrubnutie a zvlnenie axónov, ktoré v transversálnej rovine vytvárali miestami obraz hustého nakopie sféroidov (obr. 11). Zmeny axónov zodpovedali difúznemu axonálnemu poškodeniu („diffuse axonal injury“ – DAI) a najmarkantnejšie boli viditeľné pri imunohistochemickom farbení v dôkaze neurofilament proteínu (NF) (obr. 12, obr. 13). V tkanive mozgu sme nezistili prítomnosť polymorfonukleárnych leukocytov, lymfocytov, penovitých makrofágov ani zjavné reaktívne zmeny v zmysle gliózy alebo gemistocytárnej premeny astrocytov. Z ostatných náleзов zistených pri pitve bolo diagnostikované ľahké skôrnatie tepien, alveolárny edém pľúc bez zápalu a bez prítomnosti Grampozitívnych kvasiniek. V štítnej žľaze (18 g) bol prítomný papilárny mikrokarcinóm (5 x 7 mm) s inváziou do kapsuly. Vyšetrením likvoru a tkaniva mozgu odobratých pri pitve, realizovanom v Národnom referenčnom centre pre meningokoky 24 hodín po pitve, nebola pomocou RT-PCR metódy zistená v likvore prítomnosť *Neisseria meningitidis*. Fakultatívne ale rutinne vykonaným farbením centrifugovaného likvoru podľa Grama bola v nátere zistená záplava veľkého množstva veľkých, guľatých, miestami pretiahlych, ojedinele pučiach, superopuzdrených kvasiniek charakteru kryptokokov, pričom polymorfonukleárne leukocyty neboli vôbec prítomné. Zatiaľ čo mikroskopický obraz likvoru bol takmer v celom rozsahu uniformý, v odtlačku z tkaniva zmrazeného mozgu boli na povrchu tkaniva dobre sa farbiace kvasinky, avšak v hĺbke tkaniva boli v dôsledku rozpadu jadier prítomné len nefarbiace sa puzdra kvasiniek. Na základe aeróbnej kultivácie na mykologických pôdach (Sabourod) a následnej mikroskopie bola na základe morfológických vlastností stanovená



Obr. 6. Rozsiahle areály nakopie Gram-pozitívnych kryptokokov (farbenie podľa Grama, zväčšenie 200x).

prítomnosť kryptokokov. Pokus o DNA analýzu na bližšiu špecifikáciu druhu pomocou PCR metódy vo formole fixovaných a parafíne zaliatych bločkoch mozgu bol na dvoch samostat-

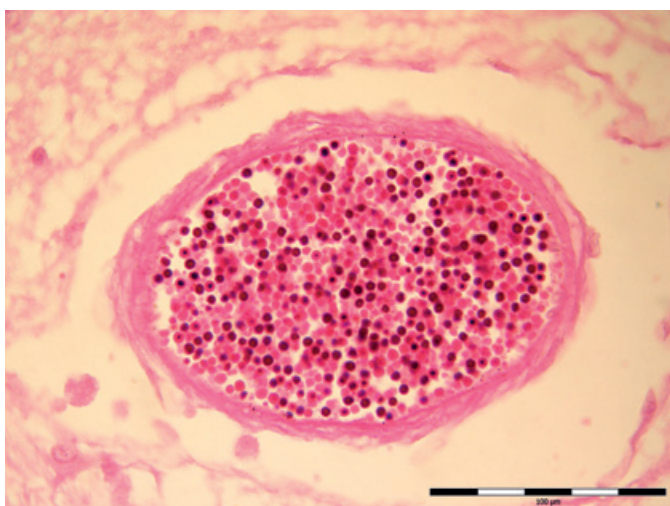
ných pracoviskách neúspešný. Bezprostrednou príčinou smrti pacientky bola kryptokoková meningoencefalitída s rozsiahlymi hypoxicko-ischemickými zmenami mozgu.



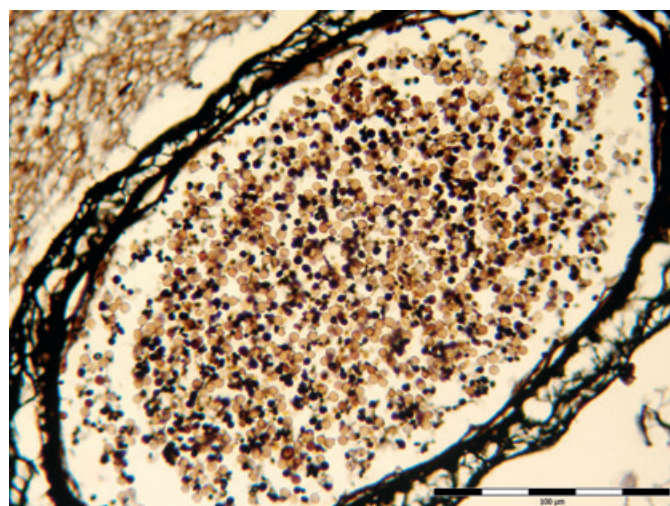
Obr. 7. Rozsiahle areály nakopenia Grocott-pozitívnych kryptokokov (farbenie podľa Grocotta, zväčšenie 400x).



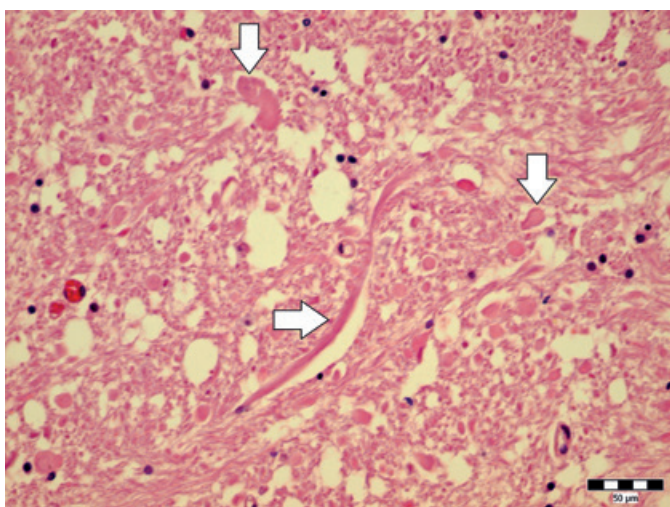
Obr. 8. Kryptokoky so zjavným prejasnením periférie (hematoxyln-eozín, zväčšenie 1000x).



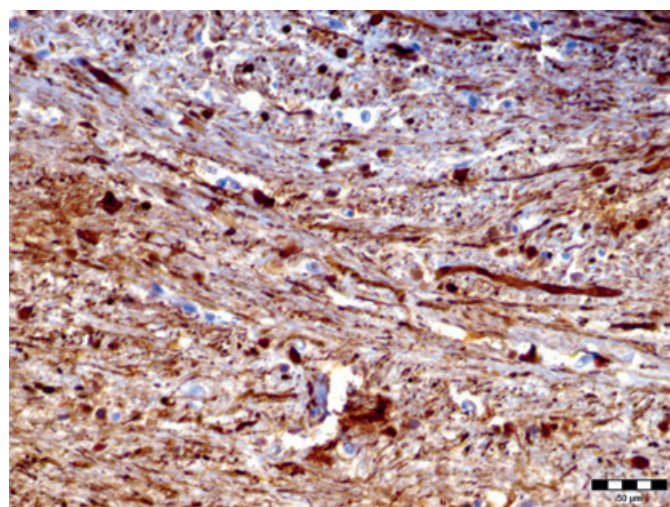
Obr. 9. Gram-pozitívne kryptokoky s nápadnou kapsulou (farbenie podľa Grama, zväčšenie 1000x).



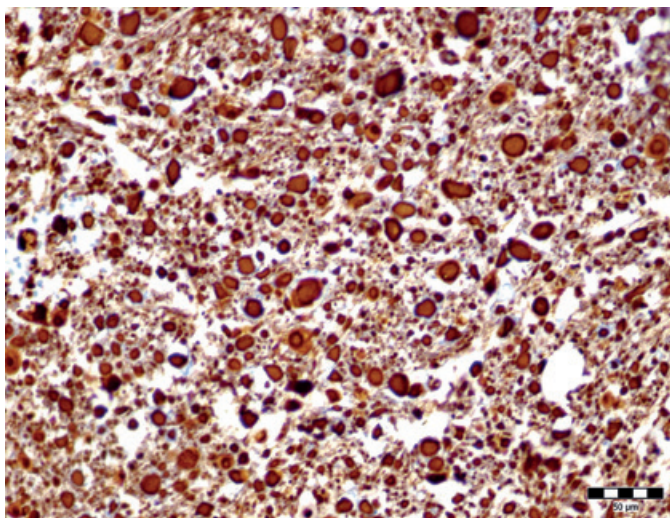
Obr. 10. Grocott-pozitívne kryptokoky s kapsulou a prejasnením okolo tela (farbenie podľa Grocotta, zväčšenie 1000x).



Obr. 11. Degeneratívne zmeny axónov (šípky) (hematoxyln-eozín, zväčšenie 200x).



Obr. 12. Degeneratívne zmeny axónov zachytené v ich horizontálnom priebehu (NF, zväčšenie 400x).



Obr. 13. Degeneratívne zmeny axónov zachytené v ich vertikálnom priebehu (NF, zväčšenie 400x)

DISKUSIA

Kryptokokózu prvýkrát popísal nemecký patológ Otto Busse v roku 1894 a 1895 u pacientky s chronickou periostitídou tibiie, pričom autor predpokladal, že ochorenie je vyvolané kvasinkou podobnou *Saccharomyces*, preto ju nazval *Saccharomyces hominis*. Identický klinický prípad publikoval aj chirurgický asistent a neskôr renomovaný dermatológ Abraham Buschke (2), takže ochorenie je v literatúre uvádzané aj ako Busseho-Buschkeho choroba (3). Mezi najdlhšie používané synonymum kryptokokózy patrí názov torulóza, nakoľko bol v roku 1902 Josephom Weisom etiologický agens pomenovaný ako *Torula neoformans* (2). Ochorenie sa často spomína aj ako Európska blastomykóza (3). V mozgu bol klinickopatologický obraz kryptokokózy popísaný v roku 1916 Stoddardom a Cutlerom (4), pričom v bývalej Československej republike bol prvýkrát publikovaný prípad v roku 1954 (5). Kryptokoky patria medzi bazídiové huby a pre človeka sú hlavnými patogénnymi predstaviteľmi dva druhy, *Cryptococcus (C.) neoformans* a *C. gattii*. Porovnávacou analýzou genómu týchto kryptokokov bolo zistené, že sú na 87% identické (6) a k ich genetickému oddeleniu došlo pred asi 80. miliónmi rokov (16-160 miliónov rokov) (7). Podľa taxonomickej klasifikácie rod kryptokokov obsahuje viac ako 100 druhov, pričom pre človeka sú nebezpečné dve rozdielne variety (druhy), *C. neoformans* var. *neoformans* a *C. neoformans* var. *grubii*, ktorý ďalej zahŕňa päť samostatných foriem (species) (8). Kryptokoky sú rozšírené po celej zemi, vyskytujú sa hlavne v pôde, v exkrementoch vtákov a na stromoch (9) a človek sa najčastejšie nakazí inhaláciou infekčného agensu (10). Sú významnými patogénmi cicavcov (11), a ako fakultatívny intracelulárny patogén sa dokážu rozmnožovať v makrofágoch (12,13) a amébach (13). Na základe rôzneho orgánového postihnutia a pôvodu bol v minulosti *C. neoformans* popísaný pod 33 rôznymi názvami a synonymami. Prvotne sa predpokladalo, že *C. neoformans* sa delí asexuálne a až v roku 1975 bolo zistené aj jeho sexuálne rozmnožovanie, pričom táto forma bola popísaná ako *Filobasidiella neoformans* (14). Vo všeobecnosti *C. neoformans* postihuje imunokompromitované osoby (15,16) a zriedkavo aj ľudí bez zjavnej imunodeficiencie (15), tak ako to bolo aj v nami popisovanom prípade. Postihnúť môže izolovane ktorýkoľvek orgán (napr. koža, oči, myokard, kosti, kĺby, prostata), ale najčastejšie je postihnutá centrálna nervová sústava. U pacientov s AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) je *C. neoformans* najčastejším vyvolávateľom kvasinko-

vých infekcií centrálnej nervovej sústavy (9,17) a po HIV-encefalopatii a progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii je treťou najčastejšou neurologickou komplikáciou u týchto pacientov (18). *C. gattii* primárne postihuje imunokompetentných jedincov v endemických regiónoch (napr. Austrália, Vancouverký ostrov) (19-21). Medzi najvýznamnejšie virulénne faktory *C. neoformans* patrí polysacharidová kapsula, ktorá svojim rastom môže mať niekoľkokrát väčší rozmer ako samotné telo kvasinky (22) a je unikátna pre kryptokoky. Predpokladá sa, že uvoľnený kapsulárny materiál je schopný potláčať imunitný systém organizmu (10). Ďalším výrazným faktorom virulencie pri infekciách cicavcov je schopnosť kvasinky rásť pri 37°C a syntéza melanínu, ktorá vyžaduje prítomnosť enzýmu lakázy. Lakáza katalyzuje polymerizáciu pigmentu za prítomnosti fenolických zložiek, ako je L-DOPA (23). Intracelulárne syntetizovaný melanín je prenesený do bunkovej steny (24), kde takto melanizované steny *C. neoformans* sú menej vnímavé k fungicídny reakciám, fagocytóze, reaktívnemu kyslíku a dusíkatým látkam (23). To, že mozog obsahuje výdatné množstvo fenolických zložiek, vrátane napr. noradrenalínu, serotonínu a dopamínu vysvetľuje aj afinitu *C. neoformans* k centrálnemu nervovému systému (23,25). Doterajšie výsledky poukazujú na to, že *C. gattii* zväčša spôsobuje ťažké postihnutie pľúc a smrť bez diseminácie, zatiaľ čo *C. neoformans* ľahko diseminuje do mozgu a spôsobuje smrť v dôsledku meningoencefalitídy (15). V popisovanom prípade predpokladáme, že sa jednalo o *C. neoformans*. V roku 2014 bolo odhadnuté, že za rok na celom svete zomrelo 181 100 ľudí v dôsledku kryptokokovej meningitídy, s najvyšším podielom v oblasti sub-Saharskej Afriky (75%), kde je najvyšší výskyt AIDS. V Európe je odhadovaná mortalita na kryptokokovú meningitídu u liečených pacientov približne 30% a u neliečených približne 45% (26). Kryptokoky môžu spôsobiť difúznú meningitídu spodiny mozgu (tzv. bazilárna meningitída) podobnú tuberkulóze, alebo vytvoriť mnohopočetné, cystám podobné abscesy v tkanive. Ak spôsobia vznik meningitídy zvyčajne je prítomné skalenie plien a mierne zhrubnutie bez prítomnosti hnisavého výpotku, čo ju odlišuje od typickej bakteriálnej meningitídy. Kryptokokové kvasinky sú mikroskopicky charakteristické širokou, hrubou kapsulou a variabilným sférickým tvarom (27). V HE farbení má mikroorganizmus oválne telo priemeru 4-7 µm, ktoré je obklopené kapsulou hrúbky 3-5 µm (28). Vo farbení HE majú kryptokoky a erytrocyty podobný rozmer a vzhľad a preto je ich vzájomné odlišenie často veľmi obtiažne až nemožné. Erytrocyty a krvácanie preto patria do diferenciálnej diagnostiky kryptokokózy (5). Aj v našom prípade v HE farbení a zväčšení 400x nebola prítomnosť kryptokokov na prvý pohľad zjavná. Kryptokoky patria medzi dimorfické huby, to znamená, že môžu rásť aj ako kvasinky aj ako plesne (15,29). K deleniu môže dôjsť asexuálne pučaním, ako aj sexuálnym vývinom, počas ktorého podstupujú premenu s rastom hýf, vytváraním mycélia a tvorbou bazidiospór (30). Vzhľadom k tomu, že v danom prípade kapiláry mozgu do istej miery pripomínali prítomnosť neseptovaných hýf, vykonali sme imunohistochemické farbenie pomocou laminínu, ktorý sa v stenách húb nenachádza (31). Farbením proti laminínu, ako aj pomocou CD34 sa ofarbili všetky „suspektne podozrivé“ štruktúry (cievy), a takto sme vylúčili prítomnosť hýf, a tým aj možnosť ich možného sexuálneho vývinu. V klinickej praxi medzi najpriekaznejšie laboratorne vyšetrenia na dôkaz kryptokokózy patria (v zostupnom rade): kultivácia, detekcia kapsulárneho antigénu zo séra alebo likvoru a vyšetrenie pomocou PCR (32). Lumbálna punkcia vykonaná za účelom dôkazu prítomnosti kryptokokov v likvore môže byť negatívna (33), tak ako to bolo opakované aj v tomto prípade. V mikrobiologickej diagnostike sa na odlišenie *C. neoformans* a *C. gattii* používa kultivácia na CGB agare (kanavanínový glycinový bromotymolový agar), ktorým však spolupracujúce

a oslovené mikrobiologické pracoviská nedisponujú. Vzhľadom k tomu, ako aj vzhľadom k neúspešným pokusom o PCR analýzu z parafínových bločkov bližšia špecifikácia kryptokokov nebola možná.

Popisovaný prípad je zaujímavý aj nálezom difúzných ložiskovo výrazne zhrubnutých a prerušených axónov, popisovaných ako DAI. Makroskopickým markerom DAI je prítomnosť mnohopočetných bodkovitých krvácaní v bielej hmote mozgu a mozgového kmeňa, pričom k vzniku DAI môže dôjsť pri poraneniach s prítomnosťou alebo bez prítomnosti zlomenín lebky (34). DAI patrí medzi primárne poranenia mozgu, ktoré sa vyskytujú tak u dospelých ako aj u detí (35). Takýto obraz je prítomný v približne 40-50 % kraniocerebrálnych poranení, pričom za mechanizmus vzniku sa považuje akcelerácia alebo decelerácia hlavy (36), sprevádzaná strižnými a rotačnými silami na vlákna bielej hmoty pri nárazoch o veľkej sile (37). Pri vzniku DAI u detí pri tzv. „shaken baby syndrome“ nie je nutný náraz hlavy o predmet (35). Na podklade kumulácie a následnej imunohistochemickej detekcie špecifických látok v poškodených axónoch je možné stanoviť minimálny čas od úrazového deja. Dôkaz NSE (neurón špecifická enoláza) vykazuje pozitivitu už 30 minút po úraze, β -APP (beta amyloidový prekursorový proteín) po 3 hodinách a NF po 6 hodinách (38,39). Zjavné zmeny detekovateľné v HE farbení sú až po 12 hodinách. V minulosti sa DAI považovalo za korelát mechanického úrazového poškodenia mozgu, avšak v súčasnosti už predstavuje nešpecifický nález (40), nakoľko bol popísaný pri mnohých iných neúrazových procesoch ako napr. akútna intoxikácia, hypoxia/ischemia, hypoglykémia, otrava oxidom uhoľnatým (41). Obraz DAI je napr. častý v tesnej blízkosti okolo infarktov a chorobných krvácaní, avšak s takýmto rozsiahlym výskytom DAI v oblasti ponsu sme sa na našom pracovisku pri neúrazovom poškodení doposiaľ nestretli. V prezentovanom

prípade bol ich najväčší výskyt v ponsu s rozvinutými hypoxiko-ischemickými zmenami. Poškodenie axónov poukazovalo na aktívne prebiehajúci zápalový proces sprevádzaný hypoxickými a ischemickými pochodmi v oblasti mozgového kmeňa. Pri neznalosti anamnestických údajov a priebehu chorobného stavu by mohol byť takýto mikroskopický obraz DAI nesprávne interpretovaný ako tretí stupeň úrazového DAI (42).

ZÁVER

V prezentovanej kazuistike sme popísali prípad klinicky ne-diagnostikovanej kryptokokovej meningoencefalitídy u 50-ročnej imunokompetentnej ženy, ktorá sa prejavila poruchou vedomia s následnou kvadruparézou s ľavostrannou akcentáciou. Ani opakovaným odberom likvoru na kultiváciu počas života nebol zistený etiologický agens ochorenia. Mikroskopickým, mikrobiologickým a kultivačným vyšetrením bol *post mortem* ako pôvodca zápalového ochorenia mozgu určený *Cryptococcus*, ktorý najviac postihoval oblasť pravých bazálnych ganglií. Kryptokokové postihnutie mozgu bolo sprevádzané rozsiahlymi hypoxiko-ischemickými zmenami charakteristickými pre tretí stupeň úrazového difúzneho axonálneho poškodenia. S takýmto masívnym obrazom difúzneho axonálneho poškodenia v oblasti ponsu sme sa doposiaľ pri neúrazovej etiológii na našom pracovisku nestretli.

PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nie je v konflikte záujmov a vznik publikácie a článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka aj všetkých spoluautorov.

LITERATÚRA

1. **Maziarz EK, Perfect JR.** Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(1): 179-206.
2. **Barnett JA.** A history of research on yeasts 14: medical yeasts part 2, *Cryptococcus neoformans*. *Yeast* 2010; 27(11): 875-904.
3. **Wilson JW.** Cryptococcosis; Torulosis, European Blastomycosis, Busse-Buschke's Disease *J Chronic Dis* 1957; 5(4): 455-459.
4. **Mosberg WH Jr, Arnold JG Jr.** Torulosis of the central nervous system: Review of literature and report of five cases. *Ann Int Med* 1950; 32: 1153-1183.
5. **Fingerland A, Vortel V, Dvořák J, Zdráhal L.** Generalisovaná kryptokokkosa (torulosa) *Čas Lek Česk* 1954; 93(30): 809-816.
6. **D'Souza CA, Kronstad JW, Taylor G, et al.** Genome variation in *Cryptococcus gattii*, an emerging pathogen of immunocompetent hosts. *mBio* 2011; 2(1): e00342-10.
7. **Sharpton TJ, Neafsey DE, Galagan JE, Taylor JW.** Mechanisms of intron gain and loss in *Cryptococcus* *Genome Biol* 2008; 9(1): R24.
8. **Hagen F, Illnait-Zaragozí MT, Meis JF, et al.** Extensive Genetic Diversity Within the Dutch Clinical *Cryptococcus Neoformans* Population *J Clin Microbiol* 2012; 50(6): 1918-1926.
9. **Lin X, Heitman J.** The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *Annu Rev Microbiol* 2006; 60: 69-105.
10. **McFadden DC, Casadevall A.** Capsule and melanin synthesis in *Cryptococcus neoformans*. *Med Mycol* 2001; 39 Suppl 1:19-30.
11. **Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL.** *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. *Yeast* 2014; 31(2): 47-60.
12. **Coelho C, Bocca AL, Casadevall A.** The intracellular life of *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 219-238.
13. **Steenbergen JN, Shuman HA, Casadevall A.** *Cryptococcus neoformans* interactions with amoebae suggest an explanation for its virulence and intracellular pathogenic strategy in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(26): 15245-15250.
14. **Kwon-Chung KJ.** A new genus, *Filobasidiella*, the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. *Mycologia* 1975; 67: 1197-1200.
15. **Chen S, Meyer W, Sorrell TC.** *Cryptococcus gattii* Infections *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(4): 980-1024.
16. **Krajčár R.** Generalisovaná kryptokokóza pri chronickej glomerulonefritíde. *Bratisl Lek Listy* 1974; 62(3): 358-362.
17. **Colombo AC, Rodrigues ML.** Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. *An Acad Bras Cienc* 2015; 87(2 Suppl): 1293-309.
18. **Del Valle L, Piña-Oviedo S.** HIV disorders of the brain: pathology and pathogenesis. *Front Biosci* 2006; 11: 718-732.
19. **Ellis DH, Pfeiffer TJ.** Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28(7): 1642-1644.
20. **Fyfe M, MacDougall L, Romney M, et al.** *Cryptococcus gattii* infections on Vancouver Island, British Columbia, Canada: emergence of a tropical fungus in a temperate environment. *Can Commun Dis Rep* 2008; 34(6): 1-12.
21. **Byrnes EJ 3rd, Bildfell RJ, Frank SA, Mitchell TG, Marr KA, Heitman J.** Molecular evidence that the range of the Vancouver Island outbreak of *Cryptococcus gattii* infection has expanded into the Pacific Northwest in the United States. *J Infect Dis* 2009; 199: 1081-1086.
22. **Doering TL.** How sweet it is! Cell wall biogenesis and polysaccharide capsule formation in *Cryptococcus neoformans*. *Annu Rev Microbiol* 2009; 63:223-247.
23. **Nosanchuk JD, Rosas AL, Lee SC, Casadevall A.** Melanisation of *Cryptococcus neoformans* in human brain tissue. *Lancet* 2000; 355(9220): 2049-2050.
24. **Eisenman HC, Frases S, Nicola AM, Rodrigues ML, Casadevall A.** Vesicle-associated melanization in *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology* 2009; 155(Pt 12): 3860-3867.
25. **Zhu X, Williamson PR.** Role of laccase in the biology and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Yeast Res* 2004; 5(1): 1-10.
26. **Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al.** Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(8): 873-881.

27. **Leestma JE.** Forensic neuropathology (2nd edn). Boca Raton London New York: CRC Press Taylor & Francis Group; 2008: 155.
28. **Graham ID, Lantos PL.** Greenfield's neuropathology (6th edn). Volume II, London: Arnold; 1997: 97-98.
29. **Kozubowski L, Heitman J.** Profiling a killer, the development of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36(1): 78-94.
30. **Kwon-Chung KJ, Bennett JE, Theodore TS.** *Cryptococcus bacillisporus* sp. nov.: serotype B-C of *Cryptococcus neoformans*. *Int J Syst Bacteriol* 1978; 28: 616–620.
31. **Fahey B, Degnan BM.** Origin and evolution of laminin gene family diversity. *Mol Biol Evol* 2012; 29(7): 1823-1836.
32. **Valencia Y, Cáceres DH, de Bedout C, Cano LE, Restrepo Á.** Frequency of Invasive Fungal Disease in Adults: Experience of a Specialized Laboratory in Medellín, Colombia (2009-2015). *J Fungi (Basel)* 2020; 6(1): 39.
33. **Selby RC, Lopes NM.** Torulomas (cryptococcal granulomata) of the central nervous system. *J Neurosurg* 1973; 38(1): 40-46.
34. **Dolinak D, Matshes EW, Lew EO.** Forensic Pathology. Principles and Practice. Burlington Elsevier; 2005: 284-285.
35. **Armstrong D, Halliday W, Hawkins C, Takashima S.** Pediatric Neuropathology A Text-Atlas. Tokyo Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007: 392.
36. **Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA.** Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82(10):1461–1471.
37. **Lerner JT, Giza CC.** Traumatic Brain Injury in Children. In: Swaiman FK, Ashwal S. eds. Swaiman's Pediatric Neurology (6th edn). Edinburgh: Elsevier; 2018: 781-785.
38. **Sherriff FE, Bridges LR, Gentleman SM, Siv-aloganathan S, Wilson S.** Markers of axonal injury in post mortem human brain. *Acta Neuropathol* 1994; 88(5): 433-439.
39. **Toupalík P, Bouška I, Chadová I.** Rozdílnosti v imunohistochemických nálezech při úrazových a hypoxických změnách CNS. *Soud Léč* 2001; 46(3): 34-36
40. **Dettmeyer RB.** Forensic Histopathology. Fundamentals and Perspectives (2nd edn). Cham: Springer; 2018: 523.
41. **Oehmichen M, Auer RN, König HC.** Forensic Neuropathology and Associated Neurology. Berlin Heidelberg: Springer; 2006: 65.
42. **Graham ID, Lantos PL.** Greenfield's neuropathology (6th edn). Volume I, London: Arnold; 1997: 229-231.